

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	V
<b>1 Klinik der depressiven Erkrankungen .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Klassifikation (ICD-10, DSM-4) .....</b>	<b>1</b>
1.2.1 Depressive Episode .....	1
1.2.1.1 Depressive Episode nach ICD-10 .....	1
1.2.1.2 Depressive Episode nach DSM-4 .....	4
1.2.2 Dysthyme Störung .....	4
<b>1.3 Klinische Diagnosen .....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Reaktive Depression .....	5
1.3.2 Neurotische Depression .....	5
1.3.3 Organisch bedingte Depression .....	5
1.3.4 Endogene („kryptogene“) Depression .....	6
1.3.5 Psychotische oder paranoide Depression .....	6
1.3.6 Larvierte oder vegetative Depression .....	7
1.3.7 Atypische Depression .....	7
1.3.8 „Winterdepression“ (Seasonal affective disorder, SAD) .....	7
<b>1.4 Mögliche Ursachen und ätiologische Vorstellungen .....</b>	<b>7</b>
1.4.1 Medikamente und andere exogene Substanzen .....	7
1.4.2 Somatische Erkrankungen .....	8
1.4.3 Psychosoziale Auslöser oder Ursachen .....	8
1.4.4 Genetische Faktoren .....	9
1.4.5 Weitere Hypothesen .....	9
<b>1.5 Komorbidität .....</b>	<b>9</b>

<b>2</b>	<b>Entwicklung und Chemie der Antidepressiva</b> .....	11
<b>2.1</b>	<b>Entwicklung der Antidepressiva</b> .....	11
<b>2.2</b>	<b>Chemische und pharmakologische Klassifizierung</b> .....	12
2.2.1	Trizyklische Antidepressiva und verwandte Verbindungen .....	13
2.2.2	Selektive Serotoninaufnahmehemmer .....	18
2.2.3	Weitere synthetische Antidepressiva .....	18
2.2.4	MAO-Hemmer .....	18
2.2.5	Inhaltsstoffe von Johanniskraut .....	18
2.2.6	Stimmungsstabilisierer .....	19
<b>3</b>	<b>Pharmakologische Wirkungen von Antidepressiva</b> .....	21
<b>3.1</b>	<b>Tiermodelle der Depression und ihre Beeinflussung durch Antidepressiva</b> .....	21
3.1.1	Pharmakologisches Modell .....	21
3.1.2	Genetische Modelle .....	21
3.1.3	Stress-Modelle .....	22
3.1.3.1	Chronischer leichter Stress .....	22
3.1.3.2	Akuter Stress .....	23
<b>3.2</b>	<b>Wirkungen auf Organe und Organsysteme</b> .....	24
3.2.1	Wirkungen auf das Nervensystem .....	24
3.2.1.1	Motorische Aktivität beim Tier .....	24
3.2.1.2	Stimmung, Psychomotorik und kognitive Funktionen beim gesunden Menschen .....	24
3.2.1.3	Elektroenzephalogramm (EEG) und Schlaf .....	24
3.2.1.4	Schmerz und Schmerzreaktionen .....	25
3.2.2	Wirkungen auf Herz und Kreislauf .....	26
3.2.2.1	Wirkungen auf das Herz .....	26
3.2.2.2	Wirkungen auf Parameter des Blutkreislaufs .....	27
3.2.2.3	Wechselwirkungen bei der Beeinflussung des Blutdrucks .....	28
<b>3.3</b>	<b>Neurobiochemische Wirkungen von Antidepressiva</b> .....	28
3.3.1	Überblick .....	28
3.3.2	Wirkungen an monoaminergen Synapsen .....	29
3.3.2.1	Wechselwirkung mit Monoamin-Transportern .....	29
3.3.2.2	Hemmung von Monoaminoxidase .....	33
3.3.2.3	Wirkungen auf Monoamin-Konzentrationen und Aktivitäten monoaminergener Neurone .....	34
3.3.2.4	Bindung an monoaminerge Rezeptoren .....	38
3.3.2.5	Änderung der Dichte und Funktion monoaminergener Rezeptoren .....	40
3.3.3	Wirkungen an Histaminrezeptoren .....	42
3.3.4	Wirkungen an muscarinischen Acetylcholinrezeptoren .....	42
3.3.5	Wirkungen an $\gamma$ -Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptoren .....	43

3.3.6	Wirkungen an Glutamatrezeptoren .....	43
3.3.7	Wirkungen an Peptidrezeptoren .....	44
3.3.7.1	Neurokininrezeptoren .....	44
3.3.7.2	Opioidrezeptoren .....	44
3.3.7.3	Cholecystokininrezeptoren .....	45
3.3.8	Wirkungen am $\sigma$ (Sigma)-Rezeptor .....	45
3.3.9	Intraneuronale Wirkungen bei der Protektion gegen Stress und Förderung der Neurogenese.....	46
<b>3.4</b>	<b>Neurobiochemische Wirkungen von Lithium .....</b>	<b>49</b>
3.4.1	Wirkungen auf die Neurotransmission über Adenylatzyklase .....	49
3.4.2	Wirkungen auf die Neurotransmission über Phospholipase C .....	50
3.4.3	Wirkungen auf Genexpression und Apoptose.....	51
<b>4</b>	<b>Pharmakokinetik und Metabolismus von Antidepressiva ..</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Gemeinsame kinetische Eigenschaften synthetischer Antidepressiva ....</b>	<b>53</b>
4.1.1	Resorption und Bioverfügbarkeit .....	53
4.1.2	Bindung und Verteilung .....	55
4.1.2.1	Plasmaeiweißbindung .....	55
4.1.2.2	Konzentration in Erythrozyten .....	56
4.1.2.3	Konzentration im Speichel .....	56
4.1.2.4	Konzentration in der Muttermilch .....	56
4.1.2.5	Konzentration im Liquor cerebrospinalis.....	56
4.1.2.6	Konzentration im Gehirngewebe .....	56
4.1.2.7	Konzentration in peripheren Geweben .....	58
4.1.3	Metabolismus .....	58
4.1.3.1	Beteiligte Enzyme – Übersicht.....	58
4.1.3.2	Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme .....	59
4.1.3.3	Flavinhaltige Monooxygenasen (FMO) .....	62
4.1.3.4	Monoaminoxidasen (MAO) A und B.....	62
4.1.3.5	Uridindiphospho-glucuronosyltransferasen (UGT) .....	64
4.1.4	Ausscheidung (Elimination).....	64
<b>4.2</b>	<b>Kinetik und Metabolismus einzelner synthetischer Antidepressiva .....</b>	<b>65</b>
4.2.1	Trizyklische Antidepressiva und strukturell verwandte Verbindungen ...	65
4.2.1.1	Amitriptylin, Nortriptylin und Amitriptylinoxid .....	65
4.2.1.2	Imipramin, Desipramin und Lofepramin .....	69
4.2.1.3	Clomipramin .....	70
4.2.1.4	Trimipramin.....	71
4.2.1.5	Opipramol .....	71
4.2.1.6	Doxepin .....	72
4.2.1.7	Dothiepin = Dosulepin .....	72
4.2.1.8	Dibenzepin .....	73
4.2.1.9	Maprotilin .....	73
4.2.1.10	Mianserin .....	73
4.2.1.11	Mirtazapin .....	74

4.2.2	Selektive Serotoninaufnahmehemmer	74
4.2.2.1	Citalopram	74
4.2.2.2	Fluoxetin	75
4.2.2.3	Fluvoxamin	76
4.2.2.4	Paroxetin	77
4.2.2.5	Sertralin	78
4.2.3	Weitere synthetische Antidepressiva	78
4.2.3.1	Trazodon und Nefazodon	78
4.2.3.2	Venlafaxin	78
4.2.3.3	Reboxetin	79
4.2.4	Monoaminoxidasehemmer	79
4.2.4.1	Tranylcypromin	79
4.2.4.2	Moclobemid	80

<b>4.3</b>	<b>Kinetik und Metabolismus pflanzlicher Antidepressiva</b>	81
4.3.1	Zusammensetzung von Johanniskraut-Präparaten	81
4.3.2	Kinetik von Johanniskraut-Inhaltsstoffen	81
4.3.2.1	Hypericin	81
4.3.2.2	Hyperforin	81
4.3.3	Wechselwirkungen von Johanniskraut-Präparaten	81

<b>4.4</b>	<b>Kinetik von Lithium</b>	82
4.4.1	Resorption, Verteilung und Ausscheidung	82
4.4.2	Therapiekontrolle	83
4.4.3	Wechselwirkungen	83

## **5 Therapie von Depressionen und verwandten Krankheitsbildern** . . . . . 85

<b>5.1</b>	<b>Grundzüge der Behandlung</b>	85
5.1.1	Die Arzt-Patient-Beziehung	85
5.1.2	Erfassen der therapeutischen Wirkung	85
5.1.2.1	Fremdbeurteilungsskalen	86
5.1.2.2	Selbstbeurteilungsskalen	86
5.1.3	Erfassen unerwünschter Wirkungen („Nebenwirkungen“)	86
5.1.4	Aufklärung vor Therapiebeginn	86

<b>5.2</b>	<b>Therapeutische Eigenschaften von Antidepressiva</b>	87
5.2.1	Trizyklische Antidepressiva und Maprotilin	87
5.2.1.1	Antidepressive Wirksamkeit	87
5.2.1.2	Nebenwirkungen	88
5.2.1.3	Voruntersuchungen	91
5.2.1.4	Kontraindikationen	91
5.2.2	Selektive Serotoninaufnahmehemmer	91
5.2.2.1	Unterschiede in der Wirksamkeit	91
5.2.2.2	Nebenwirkungen	92

5.2.3	Mirtazapin, Mianserin .....	93
5.2.3.1	Wirksamkeit .....	93
5.2.3.2	Nebenwirkungen .....	93
5.2.4	Venlafaxin .....	93
5.2.4.1	Wirksamkeit .....	93
5.2.4.2	Nebenwirkungen .....	94
5.2.5	Trazodon, Nefazodon .....	94
5.2.5.1	Wirksamkeit .....	94
5.2.5.2	Nebenwirkungen .....	94
5.2.6	Reboxetin .....	94
5.2.6.1	Wirksamkeit .....	94
5.2.6.2	Nebenwirkungen .....	95
5.2.7	MAO-Hemmer .....	95
5.2.7.1	Wirksamkeit .....	95
5.2.7.2	Nebenwirkungen .....	95
5.2.8	Johanniskrautpräparate .....	96
5.2.8.1	Wirksamkeit .....	96
5.2.8.2	Nebenwirkungen .....	97
5.2.9	Neue medikamentöse Ansätze .....	97
<b>5.3</b>	<b>Therapeutische Eigenschaften der Stimmungstabilisierer .....</b>	<b>97</b>
5.3.1	Lithium .....	97
5.3.1.1	Wirksamkeit bei der Manie und in der Rezidivprophylaxe .....	97
5.3.1.2	Kontrolluntersuchungen .....	98
5.3.1.3	Nebenwirkungen .....	98
5.3.1.4	Wechselwirkungen .....	99
5.3.2	Carbamazepin, Valproat und neue Antikonvulsiva .....	99
5.3.2.1	Wirksamkeit .....	99
5.3.2.2	Neben- und Wechselwirkungen .....	100
<b>5.4</b>	<b>Durchführung der Behandlung .....</b>	<b>101</b>
5.4.1	Akutbehandlung der unipolaren Depression .....	101
5.4.1.1	Behandlung mit Antidepressiva .....	101
5.4.1.2	Medikamentöse Zusatzbehandlungen: Neuroleptika, Tranquilizer .....	103
5.4.1.3	Nicht-medikamentöse körperliche Verfahren .....	104
5.4.1.4	Psychotherapie .....	105
5.4.1.5	Kombination von medikamentöser und Psychotherapie .....	107
5.4.1.6	Strategien bei Nichtansprechen .....	107
5.4.1.7	Vorgehen bei Suizidalität .....	108
5.4.2	Remissionsstabilisierung und Rezidivprophylaxe .....	110
5.4.2.1	Antidepressiva .....	111
5.4.2.2	Lithium .....	111
5.4.2.3	Carbamazepin und Valproinsäure .....	112
5.4.2.4	Weitere therapeutische Alternativen .....	113
5.4.2.5	Beendigung der Rezidivprophylaxe .....	113
5.4.2.6	Maßnahmen bei Rückfällen unter der Rezidivprophylaxe .....	114
5.4.3	Therapie der bipolaren affektiven Störung .....	114

5.4.3.1	Behandlung der Manie .....	114
5.4.3.2	Behandlung depressiver Episoden .....	115
5.4.3.3	Rezidivprophylaxe .....	116
5.4.4	Therapie von Angst- und Zwangsstörungen .....	117
5.4.4.1	Panikstörung, Agoraphobie, weitere Phobien .....	117
5.4.4.2	Generalisierte Angststörung .....	117
5.4.4.3	Zwangsstörung .....	118
5.4.4.4	Psychotherapie bei Angst- und Zwangsstörungen .....	118
5.4.5	Therapie von Essstörungen.....	118
<b>6</b>	<b>Toxikologie der Antidepressiva.....</b>	<b>119</b>
<b>6.1</b>	<b>Toxikologie beim Tier .....</b>	<b>119</b>
6.1.1	Akute Toxizität.....	119
6.1.2	Subakute und chronische Toxizität .....	120
6.1.3	Reproduktionstoxizität .....	120
<b>6.2</b>	<b>Toxikologie beim Menschen .....</b>	<b>121</b>
6.2.1	Akute Toxizität.....	121
6.2.1.1	Trizyklische Antidepressiva .....	122
6.2.1.2	Selektive Serotoninaufnahmehemmer .....	124
6.2.1.3	Weitere Antidepressiva .....	125
6.2.1.4	Lithium .....	125
6.2.1.5	Serotonin-Syndrom durch Kombinationen serotonerger Pharmaka ....	126
6.2.2	Reproduktionstoxizität .....	127
<b>Anhang</b>	.....	<b>129</b>
<b>Literatur</b>	.....	<b>131</b>
<b>Stichwortverzeichnis</b>	.....	<b>151</b>